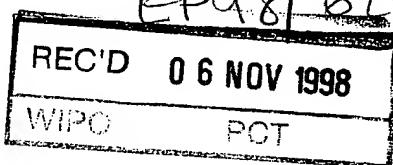


BU/ER 90/002/2
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND
09/529543



EAJU

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Die Merck Patent GmbH in Darmstadt/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Herstellung eines direkt verpreßbaren Tablettierhilfsstoffes"

am 15. Oktober 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol A 61 K 47/26 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. August 1998
Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag

zeichen: 197 45 265.5

Faust



MO 2 · 10 · 98

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung**

64271 Darmstadt

**Herstellung eines direkt verpreßbaren
Tablettierhilfsstoffes**

M 02 · 10 · 98

- 1 -

Herstellung eines direkt verpreßbaren Tablettierhilfsstoffes

Die Erfindung betrifft direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe mit ei-

5 nem Xylit-Gehalt größer als 90 Gew.-% und einem Gehalt an min-
destens einem weiteren Polyol kleiner als 10 Gew.-%, die durch
10 Co-Sprühtröcknung bzw. Co-Wirbelschichtgranulation hergestellt
werden. Die erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoffe besitzen im
Verleich zu Xylit verbesserte Tablettiereigenschaften, insbesondere
hinsichtlich der resultierenden Tablettenhärten, der Abriebsneigung
15 und der Tendenz zum Deckeln. Diese verbesserten Tablettier-
eigenschaften der erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoffe treten
insbesondere bei Formulierungen mit einem hohen Anteil an Wirk-
stoffen auf. Zudem weisen die erfindungsgemäßen Tablettierhilfs-
20 stoffe im Vergleich zu bekannten Polyolen verbesserte geschmacks-
maskierende Eigenschaften auf und beeinflussen das sensorische
Mundgefühl der hergestellten Produkte in vorteilhafter Weise. Die
Erfindung betrifft weiterhin Zusammensetzungen, Formulierungen
25 und feste Formen bzw. Komprimate, die einen erfindungsgemäßen
Tablettierhilfsstoff enthalten sowie ein Verfahren zur Herstellung der
erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoffe.

25 Polyole und Polyolmischungen werden in großem Umfang als Zusatz-
stoffe und Trägerstoffe unter anderem für pharmazeutische Wirk-
stoffe, Kau- und Lutschtabletten und andere Produkte der Pharma-
industrie und als Komprimate in der Lebensmittelindustrie verwendet.
Aufgrund seiner vorteilhaften Eigenschaften besteht ein besonderes
30 Interesse daran, Xylit als Tablettierhilfsstoff zu verwenden. Unter
anderem besitzt Xylit süßende Eigenschaften, die vergleichbar mit
denen von Saccharose sind. Vorteilhafterweise ist es jedoch nicht
kariogen. Es gibt sogar Hinweise darauf, daß Xylit imstande sein soll,
Karies vorzubeugen. Zusätzlich zeigt Xylit beim Auflösungsprozeß
einen als angenehm empfundenen Kühleffekt.

35 Bei der Herstellung von Komprimaten durch direkte Verpressung
ergeben viele Polyole eine wenig zufriedenstellende Oberfläche oder

5 sie führen zu Komprimaten mit einer unbefriedigenden Härte. So zeigen die bekannten Polyole Mannit, Lactit, Isomalt und Xylit ein schlechtes Tablettierverhalten, was in einer geringen Tablettenhärte, Deckeln und einem hohen Abrieb der Tabletten resultiert. Insbesondere Xylit führt beim direkten Verpressen zu äußerst unbefriedigenden Ergebnissen.

10 Sollen derartige Polyole trotzdem zur Komprimatherstellung verwendet werden, muß dies in der Regel mit dem Nachteil eines erhöhten Arbeitsaufwandes erkauft werden. Dies wird am Beispiel von Mannit deutlich. Mannit wird trotz der obengenannten Nachteile im Gegensatz zu Lactit, Isomalt und Xylit, die in der Komprimatherstellung eher ungebräuchlich sind, in pharmazeutischen Formulierungen durchaus verwendet. Mannit muß jedoch in der Regel vor dem Verpressen mit 15 den übrigen Bestandteilen granuliert oder brikettiert werden.

20 Der Einsatz von Polyolgemischen zur Herstellung von Xylit-haltigen Komprimaten ist bekannt. Allerdings ist der Xylit-Anteil in der Regel relativ gering. In der EP 0 528 604 A1 wird beispielsweise eine durch Co-Schmelzen erhältliche Zusammensetzung aus Sorbit und Xylit beschrieben, die besonders bevorzugt ein Gewichtsverhältnis Sorbit : Xylit im Bereich von 65 : 35 bis 95 : 5 enthält. Da in diesen Zusammensetzungen ein großer Teil des Xylits durch Sorbit ersetzt ist, wird nur ein Bruchteil der vorteilhaften Eigenschaften von Xylit genutzt.

25 In der EP 0 329 977 B1 werden Binde- und Verdünnungsmittel beansprucht, die 94 bis 98 Gew.-% Xylit enthalten und für die Darstellung von direkt verpreßten Tabletten geeignet sind. Allerdings wird zur Herstellung dieser Binde- und Verdünnungsmittel von kristallinem Xylit ausgegangen, wodurch u.a. eine erhöhte Anzahl von Arbeitsschritten erforderlich wird.

30 Es besteht daher ein Interesse an vereinfachten Verfahren zur Herstellung von direkt verpreßbaren Polyolgemischen auf Basis von Xylit.

M 02 · 10 · 98

In der DE 44 39 858 A1 wird vorgeschlagen, eine Polyolkombination durch Sprühtrocknung herzustellen, die im wesentlichen aus mindestens zwei Polyolen mit einem Mannit-Gehalt von weniger als 10 Gew.-% besteht. Dadurch sollen problemlos herstellbare Polyol-

5 Zusammensetzungen, deren Tablettiereigenschaften und Plastizität gegenüber bekannten Polyolen oder Polyolkombinationen verbessert ist, zur Verfügung gestellt werden. Als bevorzugte Zusammensetzungen werden solche Zusammensetzungen beschrieben, die Sorbit und Xylit oder Sorbit, Xylit und weitere Polyole, insbesondere Sorbit, Xylit und Mannit als Polyole enthalten. Besonders bevorzugt ist der Xylit-Gehalt kleiner als 50 Gew.-%, insbesondere bevorzugt kleiner als 35 Gew.-%. Es wurde unter anderem gefunden, daß die hergestellten Polyol-Zusammensetzungen beim Tablettieren viel glattere Oberflächen ergeben und daß sich diese Produkte zu Kaugummis verarbeiten lassen, welche bessere Verarbeitungseigenschaften aufweisen als die mit herkömmlichem Sorbit oder Mischungen aus Sorbit und weiteren Polyolen hergestellten Kaugummi. Es findet sich in der DE 44 39 858 A1 jedoch kein Hinweis darauf, daß mit durch Sprühtrocknung erhältlichen Polyolkombinationen mit einem höheren Xylit-Gehalt, insbesondere mit einem Xylit-Gehalt, der größer als 90 Gew.-% ist, direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe auf Basis des üblicherweise sehr schlecht direkt verpreßbaren Xylits erhalten werden können, die zudem weitere günstige Eigenschaften, insbesondere eine Geschmacksmaskierung bei einer Co-Sprühtrocknung oder Co-Wirbelschichtgranulation mit Wirkstoffen und eine vorteilhafte Beeinflussung des sensorischen Mundgefühls der hergestellten Produkte, aufweisen.

30 Bei der Formulierung oral zu verabreichender pharmazeutischer Zusammensetzungen bereitet in vielen Fällen nicht nur bei flüssigen Applikationsformen das vom Verwender empfundene Geschmacksbild Probleme. Insbesondere beim Kauen von Antacidum-Tabletten wird ein kreidiger, seifiger Geschmack als unangenehm empfunden. Es wurde bislang wenig erfolgreich durch verschiedenste Zusatzstoffe versucht, diesen unangenehmen Geschmack zu überdecken.

M 02 · 10 · 98

Als problematisch hat sich auch bei verschiedenen Wirkstoffen ein als äußerst bitter empfundener Geschmack erwiesen. Eine Maskierung der besonders bitter schmeckenden Wirkstoffe ist bisher auch durch den Zusatz von Geschmacks- oder Aromastoffen nicht

5 gelungen. Es besteht zwar die Möglichkeit, entsprechende Wirkstoffe enthaltende Tabletten mit einem Überzug zu versehen, diese Methode ist jedoch ungeeignet, wenn eine schnelle Aufnahme des Wirkstoffs, die bereits beim Kauen der Tabletten über die Mundschleimhaut erfolgt, angestrebt wird.

10 Besondere Anforderungen werden auch an die Oberfläche von Tabletten gestellt, die gelutscht werden sollen, wie beispielsweise Halstabletten. Erwünscht ist hierbei eine glatte Oberfläche der eigentlichen Tablette, die während des Lutschens erhalten bleibt und sich 15 nicht nach und nach aufrauht.

20 Weiterhin werden heute im Bereich der Nahrungsergänzung (Vitamin- und Mineralstoffsupplementierung) vermehrt Lutsch- und vor allem Kautabletten angeboten. Insbesondere bei Tabletten zur Mineralstoff- anreicherung ist der Trägeranteil sehr gering, so daß das Ge- schmacksbild weitgehend vom entsprechenden Mineralstoff geprägt wird.

25 Es bestand daher die Aufgabe, einen direkt verpreßbaren Tablettier- hilfsstoff zur Verfügung zu stellen, der einfach herstellbar ist und der im Vergleich zu Xylit verbesserte Tablettiereigenschaften, insbeson- dere hinsichtlich der resultierenden Tablettenhärten, der Abriebsnei- gung sowie der Tendenz zum Deckeln besitzt, und im Vergleich zu 30 bekannten Polyolen zusätzlich verbesserte geschmacksmaskierende Eigenschaften aufweist und das sensorische Mundgefühl der herge- stellten Produkte vorteilhaft beeinflußt.

35 Es wurde nun gefunden, daß die oben genannte Aufgabe der vorlie- genden Erfindung gelöst werden kann, wenn der Tablettierhilfsstoff mehr als 90 Gew.-% Xylit und weniger als 10 Gew.-% mindestens

M 02 · 10 · 98

- 5 -

eines weiteren Polyols enthält und durch Sprühtrocknung bzw. Wirbelschichtgranulation hergestellt wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein einfach herstellbarer direkt

5 verpreßbarer Tablettierhilfsstoff, der mehr als 90 Gew.-% Xylit und weniger als 10 Gew.-% mindestens eines weiteren Polyols enthält und durch Sprühtrocknung bzw. Wirbelschichtgranulation hergestellt wird und die folgenden Eigenschaften aufweist:

10 - im Vergleich zu Xylit verbesserte Tablettiereigenschaften, insbesondere hinsichtlich der resultierenden Tablettenhärten, der Abriebsneigung sowie der Tendenz zum Deckeln

15 - im Vergleich zu bekannten Polyolen verbesserte geschmacksmaskierende Eigenschaften und

20 - vorteilhafte Beeinflussung des sensorischen Mundgefühls der hergestellten Produkte.

Der Begriff "Polyol" steht für Zuckeralkohole der allgemeinen Formel



wobei n für 2 bis 6, vorzugsweise 3 bis 4, steht,

25 sowie deren dimere Anhydride, insbesondere $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$.

Insbesondere steht der Begriff "Polyole" für Hexite wie Sorbit und Mannit, Pentite wie Xylit, möglich sind aber auch C₄-Polyalkohole wie Erythrit oder C₁₂-Polyalkohole wie Lactit, Maltit oder Isomalt. Neben Polyolen können aber auch geeignete andere Kohlehydrate eingesetzt werden.

Bevorzugte Ausführungsformen sind:

a1) direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe, erhältlich durch Lösen von Xylit und mindestens einem weiteren Polyol in Wasser und Verprühen des erhaltenen wässrigen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur von 120 °C bis 300 °C.

a2) direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe, erhältlich durch Lösen von Xylit und mindestens einem weiteren Polyol in Wasser und Verwirbeln des erhaltenen wässrigen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur von 30 °C bis 110 °C.

b) direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe, wobei Xylit und Mannit, Xylit und Lactit oder Xylit, Mannit und Lactit als Polyole eingesetzt werden.

c) direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe, wobei das Verhältnis von Xylit zu Mannit in einem Bereich zwischen 90 : 10 bis 98 : 2, insbesondere zwischen 90 : 10 bis 95 : 5 liegt.

d) direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe, wobei das Verhältnis von Xylit zu Lactit in einem Bereich zwischen 90 : 10 bis 98 : 2, insbesondere zwischen 90 : 10 bis 95 : 5 liegt.

e) direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe, wobei das Verhältnis Xylit : Mannit : Lactit in einem Bereich zwischen 90 : 1 : 9 bzw. 90 : 9 : 1 und 98 : 1 : 1 liegt.

f) direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe nach einer der vorangehenden bevorzugten Ausführungsformen a1) bis e), wobei der Gehalt an Wasser niedriger als 1 Gew.-% ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Zusammensetzungen, Formulierungen und feste Formen bzw. Komprimate, enthaltend einen erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoff.

Die zur Herstellung der festen Formen bzw. Komprimate eingesetzte Gesamtmenge Polyol ist so zu wählen, daß 10 Gew.-% bis 99 Gew.-%, insbesondere 25 Gew.-% bis 98 Gew.-% Polyol in den erfindungsgemäßen festen Formen bzw. Komprimaten enthalten ist.

5

In diesen festen Formen bzw. Komprimaten können einerseits Mineralstoffe aus der Gruppe physiologisch verträglicher Ca-, Mg-, Na-, K-, Fe- und Zn-Salze in einer Menge von 10 Gew.-% bis 90 Gew.-%, insbesondere von 25 Gew.-% bis 75 Gew.-%, gegebenenfalls Spurenelemente, sowie ein oder mehrere Vitamine und gegebenenfalls ein oder mehrere eventuell bitter schmeckende Wirkstoffe enthalten sein.

10

In den festen Formen bzw. Komprimaten können ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten sein. Solche Wirkstoffe können unter anderem Analgetica, Antacida oder andere sein. Die pharmazeutischen Wirkstoffe können in einer Menge von 0,1 Gew.-% bis 75 Gew.-% enthalten sein.

15

Die erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoffe eignen sich auch zur Herstellung von geformten und ungeformten Polyolmassen, die durch Schmelzextrusion hergestellt werden. Diese können wiederum Wirkstoffe bis zu einem Gehalt von 80 Gew.-% enthalten.

25

Natürlich sind die im vorhergehenden Text angegebenen Gew.-% Angaben so zu verstehen, daß die Gewichtsprozente der eingesetzten Substanzen in der Summe 100 Gew.-% nicht übersteigen.

30

Weiterhin Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoffe, beinhaltend die folgenden Schritte:

35

- a) Herstellen einer wässrigen Lösung aus Xylit und mindestens einem weiteren Polyol, wobei das erhaltene Gemisch einen Xylit-Gehalt größer als 90 Gew.-% bezogen auf den Gesamtpolyolgehalt enthält,

M 02.10.98

Die Polyoletteilchen, die dabei durch Entwässerung der Polyollösungströpfchen erhalten werden, werden bei der Sprühtrocknung auf eine Temperatur von etwa 50 °C bis etwa 70 °C erwärmt, während sich

5 die eingeblasene Luft auf etwa die gleiche Temperatur abkühlt. Die Polyoletzusammensetzung wird in Behältern gesammelt und ist nach dem Abkühlen direkt zur Herstellung von Tabletten oder Komprimaten geeignet.

10 Die Co-Wirbelschichtgranulation wird, wie beispielsweise in P. Grassmann, F. Widmer, "Einführung in die thermische Verfahrenstechnik", Verlag DeGruyter, Berlin 1974, beschrieben, durchgeführt.

15 Dem wässrigen Gemisch können vor der Co-Sprühtrocknung bzw. Co-Wirbelschichtgranulation beispielsweise ein oder mehrere Wirkstoffe hinzugefügt werden. Pharmazeutische Wirkstoffe können unter anderem Analgetica, Antacida oder andere sein. Des Weiteren können dem wässrigen Gemisch vor der Sprühtrocknung bzw. Wirbelschichtgranulation beispielsweise auch geschmackskorrigierende Substanzen und gegebenenfalls Farbstoffe hinzugefügt sein. Als geschmackskorrigierende Substanzen kommen u.a. natürliche oder synthetische Süßstoffe aus der Gruppe Saccharin, Aspartam®, Acesulfam K, Neohesperidin DC, Sucratose, Thaumatin oder Steviosid in Frage.

20

25 Aufgrund der besonderen Herstellungsart durch Versprühen oder Verwirbeln einer wässrigen Lösung ist es möglich, nicht wasserlösliche und wasserlösliche Zusätze, wie z.B. Zitronensäure, Süßstoffe, insbesondere Acesulfam K, Aspartam®, Saccharin, Cyclamat, Sucratose, Neohesperidin DC, Farbstoffe sowie pharmazeutische Wirkstoffe, wie z.B. Analgetika, Antacida und dergleichen, Vitamine, Mineralstoffe und gegebenenfalls Spurenelemente homogen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bzw. Formulierungen und den daraus hergestellten festen Formen bzw. Komprimaten, insbesondere den daraus hergestellten Tabletten zu verteilen. Derartige

30

35

M 02.10.98

feste Formen bzw. Komprime sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die gegebenenfalls zuzusetzenden Bindemittel sind dem Fachmann

5 geläufig und dienen der Erhöhung der Festigkeit der Zusammensetzung. Als Bindemittel bevorzugt sind Cellulose-Derivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Stärke.

10 Neben der erfindungsgemäßen Polyol-Zusammensetzung enthalten die erfindungsgemäßen Komprime einen oder mehrere Bestandteile augewählt aus pharmazeutischen Wirkstoffen und lebensmittelrechtlich zugelassenen Stoffen. Bevorzugte lebensmittelrechtlich zugelassene Stoffe sind natürliche, naturidentische oder künstliche Aroma- oder Geschmacksstoffe, Vitamine, Spurenelemente, Minerale, Farbstoffe, Gleitmittel, Trennmittel, Süßstoffe, Stabilisatoren oder Antioxidantien. Der Anteil dieser Bestandteile liegt vorzugsweise zwischen 0,01 und 90 Gew.-% und insbesondere zwischen 0,1 und 70 Gew.-%.

15

20 Die Herstellung der Komprime erfolgt in an sich bekannter Weise durch Vermischen der Bestandteile in trockener Form und anschließender Tablettierung.

25 Die erfindungsgemäßen Polyol-Zusammensetzungen besitzen eine Reihe von vorteilhaften Tablettiereigenschaften:

Überraschenderweise kann festgestellt werden, daß durch das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen feste Formen, insbesondere Tabletten, mit einem erheblich verbesserten Geschmacksbild und sensorischen Mundgefühl erhalten werden. Bei Verwendung von Formulierungen mit einem hohen Mineralstoffgehalt von bis zu 90 Gew.-% werden einerseits drastisch verbesserte Tablettiereigenschaften gefunden, andererseits sind die hergestellten Tabletten während des Verpackungsvorgangs durch einen wesentlich gerin-

30

35

geren Abrieb gekennzeichnet. Auch werden bei Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bei gleicher Preßkraft, wie sie bei bekannten polyolhaltigen Formulierungen angelegt wird, härtere Tabletten mit glatteren Oberflächen erhalten. Dieses anfäng-

5 lich empfundene verbesserte sensorische Gefühl im Mund wird auch beim Kauen oder Lutschen empfunden, da der sonst übliche kreidige, oder gegebenenfalls seifige Geschmack weitestgehend überdeckt ist. Überraschenderweise wird jedoch nicht nur das Geschmacksbild dieser Mineralstofftabletten verbessert. Auch Formulierungen, in die 10 äußerst bitter schmeckende Wirkstoffe eingearbeitet sind, werden als wesentlich wohlschmeckender empfunden, da der Bittergeschmack nicht mehr so extrem durchschlägt.

15 Die nachfolgenden Beispiele dienen der besseren Veranschaulichung der beschriebenen und beanspruchten Erfindung. Sie sind jedoch keinesfalls als Einengung des Schutzbereichs auf diese Beispiele zu verstehen.

20 **Beispiele**

Es wurde ein Vergleich des Tablettierverhaltens von

25 (1) co-sprühgranuliertem Xylit in Verbindung mit weiteren Polyolen (Beispiele 1 bis 4),
 (2) Xylit-Qualitäten des Handels (Vergleichsbeispiel 1) und
 (3) sprühgranuliertem Rein-Xylit (Vergleichsbeispiel 2)
 30 durchgeführt.

Messungen:

35 - Tabletten-Härte:
 es werden 20 Tabletten vermessen und der Mittelwert gebildet;
 Gerät: Bruchfestigkeitstester 6D, Fa. Schleuniger

M 02 · 10 · 98

- Abrieb:
es werden 20 Tabletten vermessen und eine Rückwägung vor-
genommen;
Gerät: Friabilator, Fa. RWK

5

- Tabletten-Gewicht:
es werden 20 Tabletten vermessen und der Mittelwert gebildet;
Gerät: Mettler AT 201 mit Statistikprogramm und Drucker LCP 45,
Fa. Mettler

10

Beispiele 1 bis 4

Xylit (Hersteller: Fa. Cerestar) wurde mit Zusätzen von 5 - 10 Gew.-% eines weiteren Polyols aufgelöst und einer Sprühgranulation unterzogen. Die Sprühgranulation wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Anschließend wurde die Tablettierfähigkeit der sprühgranulierten Materialien getestet. Jede Tablettierung wurde 20 mal mit einem Granulat wiederholt.

15

Zum Vergleich wurden mechanische Mischungen der Ausgangskomponenten auf ihre Tablettierfähigkeit untersucht. Auch hier wurde die Tablettierung 20 mal mit einer mechanischen Mischung wiederholt.

20

Es wurden Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm hergestellt und ein Tabletten-Gewicht von 500 mg angestrebt.

25

Beispiel 1

Vergleich der Tablettierfähigkeit von Co-sprühgetrocknetem Xylit (Zusatz: 5 Gew.-% Lactit (Hersteller: Fa. Purac)) und der Tablettierfähigkeit einer mechanischen Mischung gleicher Zusammensetzung

30

35

M 02 · 10 · 96

Tabelle 1 Meßwerte zu Beispiel 1

		Co	Me	Co	Me	Co	Me	Co	Me
	Preßdruck [kN]	4,5	4,5	10	*	21	21	32	30
	Tabletten-Härte [N]	20	10	43	*	98	34	131	30
5	Abrieb [Gew.-%]	0,44	Ze	0,11	*	0,08	65	0,06	90
	Tabletten-Gewicht [mg]	502	498	503	*	502	503	502	501

Co: Co-Sprühgetrocknung

Me: mechanische Mischung

*: starkes Rauhlaufen - Tablettierung nicht möglich

10 Ze: Zerfall der Tablette

Beispiel 2

Vergleich der Tablettierfähigkeit von Co-sprühgetrocknetem Xylit

(Zusatz: 5 Gew-% Mannit (Hersteller: Fa. Merck KGaA)) und der

15 Tablettierfähigkeit einer mechanischen Mischung gleicher Zusammensetzung

Tabelle 2 Meßwerte zu Beispiel 2

		Co	Me	Co	Me	Co	Me	Co	Me
	Preßdruck [kN]	5	5	9,5	11	20	21,5	32	30
	Tabletten-Härte [N]	51	<20	76	<20	95	<20	95	<20
20	Abrieb [Gew.-%]	2,0	37	0,72	3,8	*	Ze	*	Ze

Co: Co-Sprühgetrocknung

Me: mechanische Mischung

25 *: nicht bestimmt (häufiges Deckeln)

Ze: Zerfall der Tablette

Das Tabletten-Gewicht wurde nicht bestimmt.

30 **Beispiel 3**

Vergleich der Tablettierfähigkeit von Co-sprühgetrocknetem Xylit

(Zusatz: 10 Gew-% Mannit (Hersteller: Fa. Merck KGaA)) und der

Tablettierfähigkeit einer mechanischen Mischung gleicher Zusammensetzung

Tabelle 3 Meßwerte zu Beispiel 3

		Co	Me	Co	Me	Co	Me	Co	Me
	Preßdruck [kN]	4,5	5	10	10	19,5	19	29	31
	Tabletten-Härte [N]	30	<20	63	<20	96	<20	108	<20
5	Abrieb [Gew.-%]	3,2	11	0,53	6,5	0,44	Ze	0,67	Ze
	Tabletten-Gewicht [mg]	501	500	502	500	502	501	501	501

Co: Co-Sprühgetrocknung

Me: mechanische Mischung

Ze: Zerfall der Tablette

10

Beispiel 4

Vergleich der Tablettierfähigkeit von Co-sprühgetrocknetem Xylit (Zusatz: 5 Gew-% Sorbit (Hersteller: Fa. Merck KGaA)) und der Tablettierfähigkeit einer mechanischen Mischung gleicher Zusammensetzung

15

Tabelle 4 Meßwerte zu Beispiel 4

	Co	Me	Co	Me	
	Preßdruck [kN]	21	20	31	30
20	Tabletten-Härte [N]	85	34	83	37
	Abrieb [Gew.-%]	0,18	31	0,12	21
	Tabletten-Gewicht [mg]	501	501	498	498

Co: Co-Sprühgetrocknung

Me: mechanische Mischung

25

Bei niedrigeren Preßdücken war aufgrund eines starken Rauhlaufens keine Tablettierung möglich.

30

Die Beispiele 1 bis 4 zeigen, daß die Tabletten, die aus sprühgranuliertem Xylit hergestellt werden, deutlich bessere Eigenschaften besitzen als die Tabletten, die aus der Verpressung der entsprechenden mechanischen Mischungen hervorgehen. Die Co-Sprühgetrocknung führt insbesondere zu wesentlich höheren Tabletten-Härtungen und deutlich geringerem Abrieb. Nach der Erfindung hergestellter co-sprühgranulierter Xylit ist für eine direkte Tablettierung sehr gut geeignet.

35

Vergleichsb ispiel 1

Es wurden 5 marktgängige Xylit-Qualitäten hinsichtlich ihrer Tablettierfähigkeit getestet (Hersteller: Fa. Cerestar, Fa. Roquette,

5 Fa. Finnsugar: jeweils eine Probe; Fa. Xyrofin: zwei Proben)

Die angegebenen Meßwerte des Vergleichsbeispiels 1 sind die Mittelwerte für die Meßwerte über alle 5 Proben.

10 Für die Beispiele wurde ein einheitlicher Preßdruck von 20 kN bei einem Tablettendurchmesser von 11 mm angestrebt. Bei geringerem Preßdruck konnte das zu verpressende Material kaum verfestigt werden. Bei höherem Preßdruck trat Deckeln und ein Rückgang der Festigkeit der Preßlinge auf.

15

Tabelle V1 Meßwerte zu Vergleichsbeispiel 1

	Mittelwert	Bereich der Meßwerte	$s_{rel.}$
20	Tablettendurchmesser [mm]	11	-
	Preßdruck [kN]	20	18 - 21
	Tabletten-Härte [N]	31,5	27 - 39
	Abrieb [Gew.-%]	12	5
			8

$s_{rel.}$: relative Standardabweichung

n.b.: nicht bestimmt

5

Das Tabletten-Gewicht wurde zahlenmäßig nicht erfaßt, da sehr starke, nicht tolerierbare Schwankungen innerhalb der einzelnen Xylit-Musterqualitäten auftraten. Zudem erschien die Angabe der Meßdaten nicht sinnvoll, da die einzelnen Muster verschiedene Kornstrukturen aufweisen.

Bei der Tablettierung kam es oftmals zum Rauhlaufen und zum Deckeln in der Tablettiermaschine.

35 Die Tablettierversuche zeigen, daß alle 5 Xylit-Qualitäten für eine direkte Tablettierung ungeeignet sind.

Vergleichsbeispiel 2

Herkömmlicher Xylit (Hersteller: Fa. Cerestar) wurde ohne weitere Zusätze aufgelöst und einer Sprühgranulation unterzogen. Die Sprüh-

5 granulation wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Jede Tabletting wurde 20 mal an einem Granulat wiederholt.

Tabelle V2 Meßwerte zu Vergleichsbeispiel 2

	Sprühgranulierung im Zerstäubungstrockner	Sprühgranulierung in der Wirbelschicht
10		
15	Tablettendurchmesser [mm] Preßdruck [kN] Tabletten-Härte [N] Abrieb [Gew.-%] Tabletten-Gewicht [mg]	11 20 57 (Bereich: 52 - 62) 10,5 510
20		11 20 60 (Bereich: 49 - 71) 3 460
25		

Die Meßwerte zeigen, daß sprühgranulierter Rein-Xylit ohne weitere Zusätze nicht tablettierbar ist. Für eine Tablette von 11 mm Durchmesser sind die Tabletten-Härten zu gering und der Abrieb ist zu hoch. Das Tabletten-Gewicht ist zudem innerhalb einer Meßreihe starken Schwankungen unterlegen.

M 02 · 10 · 99

Patentansprüche

1. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er einen Xylit-Gehalt größer als 90 Gew.-% und einen Gehalt an mindestens einem weiteren Polyol kleiner als 10 Gew.-% aufweist und durch Sprühtrocknung bzw. Wirbelschichtgranulation hergestellt wird.
2. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die neben Xylit vorhandenen weiteren Polyole ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Mannit und Lactit.
3. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß er durch Lösen von Xylit und mindestens einem weiteren Polyol in Wasser und Versprühen des erhaltenen wässrigen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur von 120 °C bis 300 °C erhältlich ist.
4. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß er durch Lösen von Xylit und mindestens einem weiteren Polyol in Wasser und Verwirbeln des erhaltenen wässrigen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur von 30 °C bis 110 °C erhältlich ist.
5. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Xylit und Mannit, Xylit und Lactit oder Xylit, Mannit und Lactit als Polyole eingesetzt werden.
6. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Xylit zu Mannit in einem Bereich zwischen 90 : 10 bis 98 : 2, insbesondere zwischen 90 : 10 bis 95 : 5 liegt.

M 02 · 10 · 00

7. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Xylit zu Lactit in einem Bereich zwischen 90 : 10 bis 98 : 2, insbesondere zwischen 90 : 10 bis 95 : 5 liegt.

5

8. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis Xylit : Mannit : Lactit in einem Bereich zwischen 90 : 1 : 9 bzw. 90 : 9 : 1 und 98 : 1 : 1 liegt.

10

9. Direkt verpreßbarer Tablettierhilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Wasser niedriger als 1 Gew.-% ist.

15

10. Verfahren zur Herstellung eines direkt verpreßbaren Tablettierhilfsstoffes nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Schritte beinhaltet:

20

a) Herstellen einer wässrigen Lösung aus Xylit und mindestens einem weiteren Polyol, wobei das erhaltene Gemisch einen Xylit-Gehalt größer als 90 Gew.-% bezogen auf den Gesamt-polyolgehalt enthält,

25

b1) Versprühen des erhaltenen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur von 120 °C bis 300 °C, wobei das Wasser verdampft wird,

30

b2) Verwirbeln des erhaltenen Gemisches in einem Luftstrom bei einer Temperatur von 30 °C bis 110 °C, wobei das Wasser verdampft wird, und

c) Isolierung des Tablettierhilfsstoffes.

35

11. Verwendung eines direkt verpreßbaren Tablettierhilfsstoffes nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von geformten und ungeformten Polyolmassen durch Schmelzextrusion.

12. Zusammensetzungen bzw. Formulierungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen direkt verpreßbaren Tablettierhilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9 enthalten.

5 13. Feste Formen bzw. Komprime, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen direkt verpreßbaren Tablettierhilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 9 enthalten.

10 14. Feste Formen bzw. Komprime nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere nicht wasserlösliche und/oder wasserlösliche Zusätze homogen verteilt enthalten.

15 15. Feste Formen bzw. Komprime nach einem der Ansprüche 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Zusatz Zitronensäure enthalten.

20 16. Feste Formen bzw. Komprime nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Zusätze ausgewählt aus der Gruppe pharmazeutische Wirkstoffe, Süßstoffe, Farbstoffe, Vitamine und Spurenelemente enthalten.

25 17. Feste Formen bzw. Komprime nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe Analgetica und Antacida enthalten.

30 18. Feste Formen bzw. Komprime nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere Süßstoffe ausgewählt aus der Gruppe Acesulfam K, Aspartam®, Saccharin, Cyclamat, Sucralose und Neohesperidin DC enthalten.

M 02 · 10 · 98

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft direkt verpreßbare Tablettierhilfsstoffe mit einem Xylit-Gehalt größer als 90 Gew.-% und einem Gehalt an min-

5 destens einem weiteren Polyol kleiner als 10 Gew.-%, die durch Co-Sprühtröcknung bzw. Co-Wirbelschichtgranulation hergestellt werden. Die Erfindung betrifft weiterhin Zusammensetzungen, Formulierungen und feste Formen bzw. Komprime, die einen erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoff enthalten sowie ein Verfahren
10 zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettierhilfsstoffe.

15

20

25

30

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)